



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TRAYENTA® DUO 2,5 mg / 1000 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 ó 6 blísteres de PVC/PCTFE/AL con 10 tabletas recubierta cada uno. Estuche por un frasco de PEAD con 60 ó 180 tabletas recubierta. Estuche por 1 blíster de PVC/PCTFE/AL con 7 tabletas recubiertas
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG. Ingelheim, Alemania. BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. de C.V., Ciudad de México, México. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-039-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de marzo de 2014.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Linagliptina	2,5 mg
Clorhidrato de metformina	1000,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	Frasco de PEAD: 36 meses Blíster: 18 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

TRAYENTA® DUO está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico:

En pacientes no controlados adecuadamente solo con sus dosis máxima tolerada de metformina.

En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y con estos medicamentos.

En pacientes que ya se estén tratando con la combinación de linagliptina y metformina en tabletas separadas.

(Ver las secciones Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacodinamia para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).

Pre-coma diabético.

Insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min).

Procesos agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave, shock.

Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección Interacciones).

**Precauciones:**

General

TRAYENTA® DUO no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1.

Hipoglucemia

Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea más tratamiento de base con metformina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo.

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use TRAYENTA® DUO en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o de la insulina (ver sección Posología).

La hipoglucemia no se ha identificado como una reacción adversa para linagliptina, metformina o linagliptina más metformina. En ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue comparativamente baja en pacientes que tomaban linagliptina en combinación con metformina o metformina en monoterapia.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de

medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7.35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/L) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones Posología e Interacciones.

#### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección Posología. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección Contraindicaciones.

#### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipoxia y de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable se puede usar TRAYENTA® DUO con una monitorización regular de la función cardíaca y renal. TRAYENTA® DUO está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable (ver sección Contraindicaciones).

#### Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Personas de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de 80 años de edad o mayores (ver sección Posología).

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Debido a que TRAYENTA® DUO contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con TRAYENTA® DUO que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida) se debe evaluar cuanto antes para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricas, glucosa en sangre y, si está indicado, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe interrumpir TRAYENTA® DUO inmediatamente e iniciar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los

pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de TRAYENTA® DUO; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de TRAYENTA® DUO. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Penfigoide bulloso

Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir TRAYENTA® DUO si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

#### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

#### Efectos indeseables:

##### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de linagliptina 2.5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) en combinación con metformina en un total de 6,800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En ensayos controlados con placebo, se trataron más de 1,800 pacientes con la dosis terapéutica de 2.5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante  $\geq 12/24$  semanas.

En el análisis conjunto de los siete ensayos controlados con placebo, la incidencia global de acontecimientos adversos en pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2.5 mg y metformina (54.3 % y 49.0 %). El abandono del tratamiento debido a los acontecimientos adversos en pacientes que recibieron placebo y metformina fue comparable al de pacientes tratados con linagliptina y metformina (3.8 % y 2.9 %).

La reacción adversa notificada con más frecuencia para linagliptina más metformina fue la diarrea (1.6 %) con una incidencia comparable a la de la metformina más placebo (2.4 %).

La hipoglucemia puede aparecer cuando TRAYENTA® DUO se administra junto con una sulfonilurea ( $\geq 1$  caso por cada 10 pacientes).

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos realizados con linagliptina + metformina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos de base según la clasificación por órganos y sistemas.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina + metformina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina más	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina
Reacción adversa				

	más metformina	metformina más sulfonilurea	más metformina más insulina***	más metformina más empagliflozina
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial)	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Disminución del apetito	poco frecuente	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Diarrea	frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Náuseas	poco frecuente	poco frecuente	frecuente	frecuencia no conocida
Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Vómitos	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente
Estreñimiento			frecuente	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Trastorno de la función hepática			poco frecuente	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipoglucemia		muy frecuente		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Angioedema*	Rara			
Urticaria*	rara			
Exantema*	poco frecuente			

Prurito	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso*	frecuencia no conocida			
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de la amilasa en sangre	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente
Aumento de la lipasa**	frecuente			

\* Basado en la experiencia poscomercialización, incluye estudios controlados con placebo de linagliptina + metformina con tratamiento de base: sulfonilurea, insulina +/- antiabéticos orales y empagliflozina.

\*\* Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos.

\*\*\* La frecuencia se calcula a partir de un conjunto de datos agrupados de 549 pacientes

Información adicional sobre sobre los principios activos individuales

Reacciones adversas notificadas previamente para uno de los principios activos individuales pueden ser potenciales reacciones adversas con TRAYENTA® DUO aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con este medicamento.

Metformina:

Las reacciones adversas conocidas de metformina que no se notificaron en pacientes que recibieron

TRAYENTA® DUO se listan en la tabla 3.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron metformina en monoterapia y que no se observaron en pacientes que recibieron TRAYENTA® DUO

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas por régimen de tratamiento metformina en monoterapia</b>
Reacción adversa	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Acidosis láctica	muy rara
Déficit de vitamina B12	muy rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Alteraciones del gusto	frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor abdominal	muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Hepatitis	muy rara
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Reacciones cutáneas como eritema y	muy rara

urticaria	
-----------	--

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipoglucemia

En un ensayo se administró linagliptina añadida al tratamiento de metformina más sulfonilurea establecido. Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23.9 % y 16.0 % en placebo más metformina más sulfonilurea).

Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia, pero se produjo con una incidencia comparable cuando se combinaron placebo y metformina con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29.5 % y 30.9 % en el grupo de placebo más metformina más insulina) con una baja incidencia de episodios graves (1.5 % y 0.9 %).

### Otras reacciones adversas

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y pérdida del apetito (tabla 2) y dolor abdominal (tabla 3) ocurren con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con TRAYENTA® DUO o clorhidrato de metformina y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda que TRAYENTA® DUO se tome en 2 dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 (tabla 3) que muy raramente puede producir un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

## **Posología y modo de administración:**

### Posología

#### Adultos con función renal normal (TFG $\geq$ 90 mL/min)

La dosis para el tratamiento antihiper glucémico con TRAYENTA® DUO debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis máxima diaria recomendada de 5 mg linagliptina más 2,000 mg de clorhidrato de metformina.

Pacientes que no se controlen adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de TRAYENTA® DUO consiste en 2.5 mg de linagliptina dos veces al día (5 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Pacientes que estén cambiando de la administración concomitante de linagliptina y metformina

En pacientes que cambian de la administración concomitante de linagliptina y metformina, TRAYENTA® DUO debe iniciarse a la dosis de linagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis de TRAYENTA® DUO consiste en 2.5 mg de linagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando. Cuando linagliptina más clorhidrato de metformina se usan en combinación con una

sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Precauciones).

Pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de TRAYENTA® DUO consiste en 2.5 mg de linagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando. Cuando linagliptina más clorhidrato de metformina se usan en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Precauciones).

Para las diferentes dosis de metformina, TRAYENTA® DUO está disponible en concentraciones de 2.5 mg de linagliptina junto con 500 mg de clorhidrato de metformina, 2.5 mg de linagliptina junto con 850 mg de clorhidrato de metformina o 2.5 mg de linagliptina junto con 1,000 mg de clorhidrato de metformina.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

Como la metformina se excreta por el riñón, TRAYENTA® DUO debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en las personas de edad avanzada (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones). La experiencia clínica en pacientes >80 años de edad es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población.

##### Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección Precauciones) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 mL/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de TRAYENTA® DUO, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal

TFG mL/min	Metformina	Linagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	Sin ajuste de dosis
45-59	La dosis máxima diaria es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Sin ajuste de dosis
30-44	La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Sin ajuste de dosis

< 30	Metformina está contraindicada.	Sin ajuste de dosis
------	---------------------------------	---------------------

#### Insuficiencia hepática

TRAYENTA® DUO no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática debido al principio activo

metformina (ver secciones Contraindicaciones y Farmacocinética). No se dispone de experiencia clínica con TRAYENTA® DUO en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TRAYENTA® DUO en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

TRAYENTA® DUO se debe tomar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta de bajo contenido energético.

Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En ese caso, se debe omitir la dosis olvidada.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, sí que se han realizado dichos estudios con los principios activos, esto es linagliptina y metformina, individualmente. La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina y metformina no alteró de manera significativa la farmacocinética ni de la linagliptina ni de la metformina en voluntarios sanos y en pacientes.

#### Linagliptina

##### Evaluación in vitro de interacciones

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe de forma leve el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P. En base a estos resultados y a los estudios de interacción in vivo, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

##### Evaluación in vivo de interacciones

##### Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

##### Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de clorhidrato de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en sujetos sanos.

#### Sulfonilureas:

La farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1.75 mg de glibenclamida (gliburida).

#### Ritonavir:

La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en la exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

#### Rifampicina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C<sub>max</sub> de la linagliptina en estado estacionario del 39.6 % y 43.8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

#### Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa tendencia a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

#### Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de clorhidrato de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

#### Sulfonilureas:

La administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1.75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C<sub>max</sub> de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p.ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

#### Digoxina:

La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0.25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la

digoxina en sujetos sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte in vivo mediado por la glicoproteína-P.

Warfarina:

Dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrada en una dosis única.

Simvastatina:

Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la C<sub>max</sub> plasmática, en un 10 %.

Anticonceptivos orales:

La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

Metformina

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se suspenda.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)

La metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con:

Inhibidores del OCT1 (como el verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.

Inductores del OCT1 (como la rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

Inhibidores del OCT2 (como la cimetidina, el dolutegravir, la ranolazina, la trimetoprima, el vandetanib y el isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina.

Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como el crizotinib y el olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por tanto se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

#### Medios de contraste yodados

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones Posología y Precauciones.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Preclínica y seguridad).

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios con metformina en animales no indican efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Preclínica y seguridad).

Los estudios preclínicos sobre la reproducción no mostraron un efecto teratogénico aditivo atribuido a la administración concomitante de linagliptina y metformina.

TRAYENTA® DUO no se debe usar durante el embarazo. Si la paciente planea quedarse embarazada o se queda embarazada, debe interrumpir el tratamiento TRAYENTA® DUO y cambiar a un tratamiento con insulina lo antes posible para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociado a niveles anormales de glucosa en sangre.

##### Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción tanto de metformina como de linagliptina en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La influencia de TRAYENTA® DUO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando TRAYENTA® DUO se utiliza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se conoce que provocan hipoglucemia (p. ej. sulfonilureas).

#### **Sobredosis:**

##### Linagliptina

Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) no se asociaron a un aumento de las reacciones adversas dependiente de la dosis. No se dispone de experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

##### Metformina

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de clorhidrato de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis.

##### Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej. eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si es necesario.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10BD11

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A10: Drogas usadas en diabetes, A10B: Drogas hipoglicemiantes excl. Insulinas, A10BD: Combinaciones de fármacos hipoglicemiantes orales.

TRAYENTA® DUO combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: la linagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

#### Linagliptina

##### Mecanismo de acción

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulino trópico dependiente de glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une muy eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* de > 10,000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

#### Metformina

##### Mecanismo de acción

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes que reduce tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no provoca hipoglucemia.

El clorhidrato de metformina puede actuar por 3 mecanismos:

Por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis,

En el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa,

Y retrasando la absorción intestinal de glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa.

El clorhidrato de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUTs) conocidos hasta ahora.

En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, el clorhidrato de metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio y largo plazo: el clorhidrato de metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en pacientes con un control glucémico insuficiente con metformina en monoterapia. La linagliptina añadida a la metformina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0.64 % en comparación con placebo), desde un valor basal medio de HbA1c de 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en -21.1 mg/dL y en la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas en -67.1 mg/dL en comparación con placebo, así como una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7.0 % (28.3 % para linagliptina frente a 11.4 % para placebo). La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 2.5 mg de linagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las monoterapias, tal y como se resume en la Tabla 4 (valor basal medio HbA1c 8.65 %).

Tabla 4 Parámetros glucémicos en la visita final (ensayo de 24 semanas) para linagliptina y metformina, en monoterapia y en combinación, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y ejercicio.

	<b>Placebo</b>	<b>Linagliptina 5 mg Una vez al día<sup>1</sup></b>	<b>Metformina HCL 500 mg Dos veces al día</b>	<b>Linagliptina 2.5 mg Dos veces al día<sup>1</sup> + Metformina HCL 500 mg Dos veces al día</b>	<b>Metformina HCL 1000 mg Dos veces al día</b>	<b>Linagliptina 2.5 mg Dos veces al día<sup>1</sup> + Metformina HCL 1000 mg Dos veces al día</b>
<b>HbA1c (%)</b>						
Número de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor basal (media)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Diferencia respecto al		-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)

placebo (media ajustada) (95 % IC)	--					
Pacientes (n, %) que alcanzaron HbA1c <7 %	7 (10.8)	14 (10.4)	27 (19.1)	42 (30.7)	43 (31.2)	76 (54.3)
Pacientes (%) que recibieron tratamiento de rescate	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3
<b>GPA (mg/dL)</b>						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor basal (media)	203	195	191	199	191	196
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (95 % IC)	--	-19 (-31, - 6)	-26 (-38, - 14)	-43 (-56, - 31)	-42 (-55, - 30)	-60 (-72, - 47)

<sup>1</sup>La dosis diaria de linagliptina es de 5 mg

Las reducciones medias en HbA1c respecto al valor basal fueron generalmente mayores para pacientes con valores basales de HbA1c más altos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron generalmente neutros. La disminución del peso corporal con la combinación de linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios en el peso respecto al valor basal en los pacientes que recibieron linagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento (placebo 1.4 %, 5 mg de linagliptina 0 %, metformina 2.1 % y 2.5 mg de linagliptina más metformina dos veces al día 1.4 %).

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina 2.5 mg dos veces al día frente a 5 mg una vez al día en combinación con metformina en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia. La linagliptina 5 mg una vez al día y 2.5 mg dos veces al día proporcionó unas reducciones significativas comparables (IC: -0.07; 0.19) de HbA1c de -0.80 % (desde un valor basal de 7.98 %) y -0.74 % (desde un valor basal de 7.96 %) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

### Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y sulfonilurea

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c (un cambio de -0.62 % en comparación con placebo) desde un valor basal medio de HbA1c de 8.14 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en pacientes que alcanzaron un objetivo de HbA1c de < 7.0 % (31.2 % para linagliptina frente a 9.2 % para placebo) y también para la glucosa plasmática en ayunas (GPA) con una reducción de -12.7 mg/dL en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

### Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina y empagliflozina (10 mg (n = 247) o 25 mg (n = 217)), un tratamiento de adición de linagliptina 5 mg de 24 semanas de duración proporcionó reducciones en la media ajustada de HbA1c respecto al valor basal de -0.53 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0.32 % [IC del 95 % -0.52, -0.13]) y de -0.58 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0.47 % [IC del 95 % -0.66, -0.28]), respectivamente. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con HbA1c basal  $\geq 7.0$  % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA1c objetivo de <7 % comparado con placebo.

### Linagliptina en combinación con metformina e insulina

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina (5 mg una vez al día) añadida a insulina con o sin metformina. En este estudio, el 83 % de los pacientes estaban tomando metformina en combinación con insulina. La linagliptina en combinación con metformina más insulina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en este subgrupo con un cambio medio ajustado respecto al valor basal de -0.68 % (IC: -0.78; -0.57) (valor basal medio de HbA1c 8.28 %) en comparación con placebo en combinación con metformina más insulina. No hubo ningún cambio significativo en el peso corporal respecto al valor basal en ninguno de los grupos.

### Datos de 24 meses de linagliptina, añadida a metformina en comparación con glimepirida

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA1c fueron de -0.16 % con linagliptina (valor basal medio de HbA1c de 7.69 %) y -0.36 % con glimepirida (valor basal medio de HbA1c de 7.69 %) con una diferencia media de tratamiento de 0.20 % (97.5 % IC: 0.09, 0.299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7.5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36.1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes tratados con glimepirida (-1.39 frente a +1.29 kg).

### Linagliptina como tratamiento añadido en personas de edad avanzada (edad $\geq 70$ años) con diabetes tipo 2

En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina en personas de edad avanzada (edad  $\geq 70$  años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis del tratamiento antidiabético de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en HbA1c (un cambio de -0.64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c de 7.8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

En un análisis conjunto de pacientes de edad avanzada (edad  $\geq$  70 años) con diabetes tipo 2 (n=183) que estaban tomando metformina e insulina basal como tratamiento de base, linagliptina en combinación con metformina más insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros HbA1c, con un cambio medio ajustado respecto al valor basal de -0.81 % (IC: -1.01; -0.61) (valor basal medio de HbA1c 8.13 %) en comparación con placebo en combinación con metformina más insulina.

#### Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo de episodios cardiovasculares adjudicados de manera independiente en 19 estudios clínicos (variando de 18 semanas a 24 meses de duración) con 9,459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio principal de valoración, la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue no-significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados y placebo [cociente de riesgos 0.78 (intervalo de confianza del 95 % 0.55; 1.12)]. En total, hubo 60 episodios primarios en linagliptina y 62 en los comparadores. Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo cardiovascular, pero el número de episodios en los ensayos clínicos imposibilita conclusiones en firme. Sin embargo, los episodios cardiovasculares fueron similares entre linagliptina y placebo (1.03 % con linagliptina frente a 1.35 % con placebo).

#### Metformina

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola demostró:

Una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29.8 acontecimientos/1,000 paciente-años) frente a dieta sola (43.3 acontecimientos/1,000 paciente-años),  $p=0.0023$ , y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40.1 acontecimientos/1,000 paciente-años);  $p=0.0034$ ,

Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7.5 acontecimientos/1,000 paciente-años, dieta sola 12.7 acontecimientos/1,000 paciente años;  $p=0.017$ ,

Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13.5 acontecimientos/1,000 paciente-años frente a dieta sola 20.6 acontecimientos/1,000 paciente-años ( $p=0.011$ ), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18.9 acontecimientos/1,000 paciente-años ( $p=0.021$ ),

Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1,000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1,000 paciente-años, ( $p=0.01$ ).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TRAYENTA® DUO en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes tipo 2 (ver sección Posología para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que las tabletas recubiertas combinadas de

TRAYENTA® DUO (linagliptina/clorhidrato de metformina) son bioequivalentes a la administración concomitante de linagliptina y clorhidrato de metformina en tabletas distintas.

La administración de TRAYENTA® DUO 2.5/1000 mg junto con alimentos no provocó ningún cambio en la exposición total a linagliptina. Con la metformina, no hubo ningún cambio en el AUC; sin embargo, la media de la concentración plasmática máxima de metformina disminuyó en un 18 % cuando ésta se administró con alimentos. Para metformina, se observó un retraso de 2 horas en el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas en condiciones de ayunas. No es probable que estos cambios sean significativos clínicamente.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de TRAYENTA® DUO.

### Linagliptina

La farmacocinética de la linagliptina se ha descrito ampliamente en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{max}$ ) 1.5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del principio activo. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12.6 % y 28.5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue en general similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la  $C_{max}$  en 2 horas y disminuyó la  $C_{max}$  en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el  $AUC_{0-72h}$ . No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de  $C_{max}$  y  $T_{max}$ ; por tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

### Distribución

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1,110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/L hasta el 75-89 % a  $\geq 30$  nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 20-30 % estuviera en plasma de forma no combinada.

### Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [<sup>14</sup>C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13.3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [<sup>14</sup>C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 mL/min.

#### Insuficiencia renal

En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1.7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1.4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de la linagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. No se recomienda un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal; por tanto, si

TRAYENTA® DUO se discontinúa debido a evidencia de insuficiencia renal, la linagliptina puede continuarse en forma de tabletas recubiertas simple a la misma dosis diaria total de 5 mg.

#### Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), el AUC y la C<sub>max</sub> medios de la linagliptina fueron similares a los de los controles sanos correspondientes.

#### Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### Sexo

Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina.

#### Personas de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años, el paciente mayor tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes. En un estudio de fase III de 24 semanas de duración también se determinaron las concentraciones de linagliptina en el punto de concentración mínima en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. En este estudio, las concentraciones de linagliptina estuvieron dentro del rango de valores observados anteriormente en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2.

## Población pediátrica

Un ensayo pediátrico de fase 2 examinó la farmacocinética y la farmacodinamia de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de  $\geq 10$  a  $< 18$  años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de DPP-4 (72% frente a 32%,  $p = 0.0050$ ) y una reducción cuantitativamente mayor sobre el cambio medio ajustado respecto al valor basal de HbA1c (-0.63% frente a -0.48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

## Raza

Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en sujetos sanos japoneses, chinos y caucásicos y en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2, se observó que las características farmacocinéticas de la linagliptina eran similares.

## Metformina

### Absorción

Después de una dosis oral de metformina, se alcanza el  $T_{max}$  en 2.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de una tableta de clorhidrato de metformina de 500 mg o de 850 mg es de aproximadamente el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de clorhidrato de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de clorhidrato de metformina no es lineal.

A las dosis y pautas posológicas recomendadas de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a 1 microgramo/mL. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina ( $C_{max}$ ) no sobrepasaron los 5 microgramos/mL, ni siquiera con las dosis máximas.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de clorhidrato de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta reducción.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina se difunde por los eritrocitos. La concentración sanguínea máxima es menor que la concentración plasmática máxima y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución ( $V_d$ ) medio osciló entre 63-276 L.

### Biotransformación

El clorhidrato de metformina se excreta inalterado por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

### Eliminación

El aclaramiento renal del clorhidrato de metformina es  $> 400$  mL/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después

de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6.5 horas.

Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y, por tanto, la semivida de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de los niveles de clorhidrato de metformina en plasma.

#### Población pediátrica

Ensayo a dosis única: tras dosis únicas de 500 mg de clorhidrato de metformina, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo a dosis múltiples: la información se limita a un único ensayo. Tras dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{0-t}$ ) se redujeron en aproximadamente un 33 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Puesto que la dosis se ajusta individualmente en base al control glucémico, este hecho posee relevancia clínica limitada.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de febrero de 2024.